

氏 名	園 田 龍 太 郎
授 与 し た 学 位	博 士
専 攻 分 野 の 名 称	医 学
学 位 授 与 番 号	博甲第 4065 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 22 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学 位 論 文 題 目	Preferential upregulation of heparanase and cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of Barrett's esophagus and intestinal-type gastric carcinoma (バレット食道及び腸型胃癌の発癌過程においてヘパラーゼとシクロオキシゲナーゼ-2は優先的に発現上昇する)
-------------	---

論 文 審 査 委 員	教授 山本 和秀 教授 清水 憲二 准教授 岡野 光博
-------------	-----------------------------

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

胃食道接合部位における慢性的な炎症による食道粘膜のmetaplasticな変化はバレット食道腺癌の前癌病変と理解されている。ヘパラーゼ (HPSE) 及びシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) は炎症及び癌において重要な役割を担うことが明らかにされてきた。そこで、本研究では、バレット食道を用いて、炎症を背景とした発癌過程におけるこれら分子の発現について研究を行った。78 個のバレット食道組織における HPSE 及び COX-2 の発現を免疫染色及び in-situ hybridization にて検討した。その結果、HPSE 及び COX-2 の発現はバレット食道の発癌ステップにおいて高発現しており、これらの高発現部位において血管新生が盛んに行われていることを確認した。次に、バレット食道腺癌における HPSE と COX-2 分子の発現を胃癌 (10 個は腸型胃癌、22 個は胃型胃癌) と比較した。その結果、HPSE 及び COX-2 の発現パターンは、バレット食道腺癌と腸型胃癌とで類似していた。さらに、腸型胃癌組織から単離された細胞にて、HPSE 及び COX-2 の m-RNA が強く発現していることを確認した。これらの結果より、HPSE 及び COX-2 はバレット食道腺癌及び腸型胃癌において、優先的に発現上昇することが明らかとなった。また、これらの分子が上部消化管の炎症を背景粘膜とした発癌過程において重要な役割を担う可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、バレット食道癌及び腸型胃癌を対象に炎症と関連するヘパラーゼ (HPSE) とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の発現とその意義を検討した。

バレット食道及び食道癌、腸型胃癌において、HPSE 及び COX-2 の発現を免疫染色及び in situ hybridization にて検討したところ、発癌過程において両者は高頻度に発現が増強されていた。この発現は metaplastic な部位よりも dysplastic な部位や癌の部位においてより増強されていた。また両者の発現強度は互いに相関していた。また発現が増強している病変周囲の微小血管密度も増強し、また Ki67 で示される細胞増殖とも相関していた。また炎症を背景とする腸型胃癌組織においても同様の発現をしていた。

これらのことから、本研究は HPSE および COX-2 が、炎症を背景粘膜とした上部消化管の発癌過程において重要な役割を担う可能性を示した興味ある論文である。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。